



**University of  
Zurich<sup>UZH</sup>**

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2011

---

## **Muss nur die Chemie stimmen? Verbesserung der Gehirnleistung durch Drogen und Neuropsychopharmaka**

Quednow, Boris B

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-52657>

Book Section

Published Version

Originally published at:

Quednow, Boris B (2011). Muss nur die Chemie stimmen? Verbesserung der Gehirnleistung durch Drogen und Neuropsychopharmaka. In: Vogelsang, F; Hoppe, C. Sollen wir den Menschen verbessern? Versprechungen und Perspektiven des Neuroenhancements. Bonn: Evangelische Akademie im Rheinland, 57-73.

Boris B. Quednow

## **Muss nur die Chemie stimmen?**

### **Verbesserung der Gehirnleistung durch Drogen und Neuropsychopharmaka**

Die verbreitete Vorstellung, neue Psychopharmaka könnten die kognitive Leistungsfähigkeit bald nebenwirkungsarm und bei jedermann steigern, hält einer näheren Überprüfung nicht stand. Wie die meisten Psychopharmaka setzen auch zahlreiche Neuroenhancer an der chemischen Signalübertragung zwischen den Nervenzellen an. Diese gehorcht bestimmten Gesetzen, die sich auch in Zukunft nicht aushebeln lassen. Bislang stehen keine effektiven Substanzen zur Verbesserung der intellektuellen Leistungsfähigkeit bei Gesunden zur Verfügung und dies wird sich in absehbarer Zeit auch kaum ändern, da das gesunde menschliche Gehirn bereits weitgehend optimal austariert zu sein scheint.<sup>1</sup>

### **Wirkmechanismen von Neuroenhancern**

Die Evolution hat unser Gehirn mit einer einzigartigen Mischung aus elektrischer und chemischer Signalverarbeitung ausgestattet. Während das Signal innerhalb einer einzelnen Nervenzelle durch elektrische Spannungsänderungen an der Zellmembran transportiert wird, kommunizieren die Nervenzellen untereinander durch die Ausschüttung chemischer Botenstoffe, auch Neurotransmitter genannt. Wie in Abbildung 1 schematisch dargestellt, werden in den feinen, knospenähnlichen Endungen der Nervenzellen (Synapsen) kleine Bläschen mit Botenstoffen gespeichert, welche freigesetzt werden, sobald ein elektrisches Signal die Synapse erreicht. Diese Botenstoffe verteilen sich schnell im Spalt zwischen den Nervenzellen (synaptischer Spalt) und docken an spezifischen Rezeptoren an der gegenüberliegenden Nervenzellmembran an. Wenn ausreichend viele Rezeptoren durch die Botenstoffe aktiviert werden, entsteht nun wieder ein elektrisches Potential, welches über die Nervenzelle geleitet wird, bis an deren

Enden wieder Botenstoffe ausgeschüttet werden und so fort. Der einmal ausgeschüttete Botenstoff wird fortlaufend von den Synapsen über sogenannte Transporter zum Teil wieder zurück in die Zelle transportiert und zur weiteren Verwendung eingespeichert. Teilweise werden überschüssige Botenstoffe aber auch von bestimmten Enzymen im synaptischen Spalt abgebaut.<sup>2</sup>

Wir kennen derzeit bereits mehrere hundert Neurotransmitter, und jede dieser Substanzen hat einen oder mehrere Rezeptoren zu denen sie passt. Die meisten Nervenzellen haben nicht nur einen einzelnen Rezeptortyp, sondern können die Rezeptoren vieler verschiedener Botenstoffe tragen. Die wichtigsten Botenstoffe lassen sich dabei anhand ihrer chemischen Struktur in biogene Amine (z.B. Dopamin, Serotonin, Acetylcholin, Noradrenalin, Adrenalin, Histamin, Melantonin), Neuropeptide (z.B. Endorphine, Oxytocin, Substanz P, Insulin, Glucagon) und Aminosäuren (z.B. Glutamat, Gamma-Aminobuttersäure [GABA], Aspartat, Serin, Glycin) einteilen. Es existieren aber noch andere Botenstoffe, die nicht in diese Einteilung passen, wie z.B. das Gas Stickstoffmonoxid (NO), das Arachidonsäurederivat Anandamid oder das Nukleosid Adenosin.<sup>3</sup>

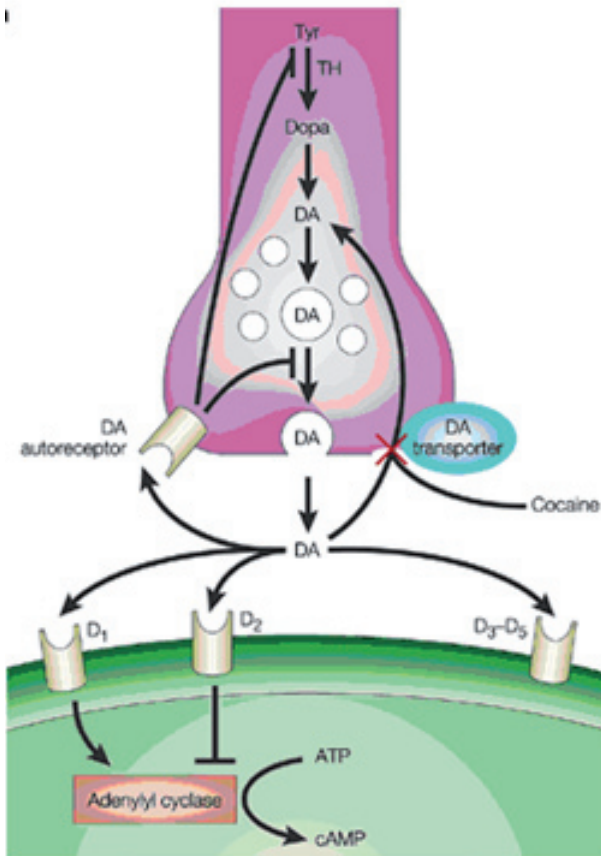


Abb. 1: Schema einer chemischen Signalübertragung mit dem Neurotransmitter Dopamin (aus Kreek et al. 2002); © Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Nature Publishing Group).

Wie die meisten Psychopharmaka setzen auch viele Neuroenhancer vor allem an der chemischen Signalübertragung zwischen den Nervenzellen an. Hierbei gibt es zahlreiche Möglichkeiten diese Neurotransmission zu modulieren:<sup>4</sup>

**1. Neurotransmittersynthese:** Man kann bereits die Synthese eines Botenstoffs fördern, so dass mehr Neurotransmitter gebildet und ausgeschüttet werden kann. So hat man z.B. in der Vergangenheit versucht, den angenommenen Mangel an Serotonin in der Depression durch die Gabe der Aminosäure und Serotoninvorstufe Tryptophan zu beheben.

**2. Ausschüttung und Wiederaufnahme von Neurotransmittern:** Auch die Ausschüttung oder Rückaufnahme von Neurotransmittern lässt sich beeinflussen. So hemmen viele Stimulanzien wie Amphetamin, Methylphenidat und Kokain die Wiederaufnahme von Dopamin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt, wodurch deren Konzentration und damit auch die Stimulation der entsprechenden Rezeptoren zunehmen (siehe Abbildung 1). Die Folge ist eine verstärkte Reizweiterleitung an den folgenden Nervenzellen. Bestimmte Antidepressiva, die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (engl. Abkürzung SSRI), machen sich denselben Mechanismus in Bezug auf das Serotonin zunutze.

**3. Stimulation oder Blockierung der Rezeptoren:** Viele Substanzen setzen direkt an den Rezeptoren an. Hier unterscheidet man Stoffe, welche die Rezeptoren und damit die Nervenzellen direkt stimulieren (Agonisten), Substanzen die Rezeptoren blockieren (Antagonisten) und Stoffe, die je nach Konzentration beides können (Partialagonisten und inverse Agonisten). Nikotin ist beispielsweise ein Agonist an den verschiedenen Azetylcholin-Rezeptoren, während Koffein als Antagonist an Adenosin-A-Rezeptoren wirkt.

**4. Enzymblockade:** Eine weitere Möglichkeit die Neurotransmitterkonzentration zwischen Synapse und gegenüberliegender Nervenzelle zu erhöhen und damit die Reizweiterleitung zu befördern, liegt darin, den Abbau der Neurotransmitter in diesem synaptischen Spalt zu verhindern oder zumindest zu verlangsamen. Hierzu werden die, für viele Botenstoffe vorhandenen, spezifischen Enzyme gehemmt. Bekannte Beispiele sind die Antidementiva eingesetzten Azetylcholinesterase-Inhibitoren, welche die

Verstoffwechselung des Azetylcholins hemmen und so die Konzentration dieses Botenstoffs erhöhen. Aber auch die sogenannten Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer), welche gegen Depressionen eingesetzt werden funktionieren auf diesem Wege, und erhöhen damit die Serotonin-Konzentration. Das Anti-Parkinsonmittel Tolcapon hat dieselbe Wirkung im Dopamin-System und hemmt die Catechol-O-Methyltransferase (COMT), welche Dopamin im synaptischen Spalt abbaut.

**5. Verbesserung der Energieversorgung:** Die Energieversorgung von Nervenzellen ist ein weiterer Ansatzpunkt, um die Neurotransmission zu beeinflussen. So sollen Gingko biloba-Extrakte z.B. den Untergang der Energielieferanten der Zellen, der Mitochondrien, verhindern und selbst nach deren Schädigung in der Lage sein, mitochondriale Funktionen wiederherzustellen und damit die Energieversorgung der Zelle aufrechtzuerhalten. Eine positive Wirkung des Gingko-Extraktes z.B. bei dementiellen Syndromen ist aber umstritten.

**6. Stimulation der Second-Messenger Systeme:** Der neueste Ansatzpunkt für Neuroenhancer sind die sogenannten Second-Messenger Systeme in der Nervenzelle. Wird ein Rezeptor stimuliert, führt dies nicht nur zur Entstehung eines neuen elektrischen Impulses, sondern auch zu einer Veränderung bestimmter Signalmoleküle innerhalb der Nervenzelle. Diese Signalmoleküle können dann dazu beitragen, dass z.B. mehr oder weniger neue Rezeptoren in der Zellmembran entstehen, oder sogar beeinflussen, ob neue Synapsen oder Verästelungen an den Nervenzellen wachsen. Somit läßt sich nicht nur die chemische Signalübertragung, sondern sogar direkt das Wachstum von Nervenzellen bzw. Nervenzellteilen beeinflussen. Ein Beispiel hierfür sind die CREB-Aktivatoren wie Rolipram, welche über eine Anregung des sogenannten Transkriptionsfaktors CREB (*engl. cAMP Response Element-Binding Protein*) bestimmte Gene in der Zelle aktivieren können, welche dann z.B. die Bildung neuer Synapsen veranlassen. Über diesen Weg lassen sich zumindest im Tiermodel Erinnerungen schneller und langfristiger abspeichern.

## Stimulanzien und Kognition

### Wachheit und Motivation

In der *Neuroenhancement-Debatte* werden zwei Substanzen immer wieder als die prototypischen *Cognitive Enhancer* hervorgehoben: Methylphenidat (Ritalin®, Concerta®), welches primär zur Behandlung von Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörungen ADHS eingesetzt wird, und Modafinil (Modasomil®, Vigil®), das bei Narkolepsie und dem Schichtarbeiter-Syndrom indiziert ist. Zusammen mit den in den USA zur ADHS-Behandlung verbreitet eingesetzten Amphetamin-Präparaten (Adderall®, Vyvanse®) und der illegalen Droge Kokain lassen sich alle diese Stoffe aufgrund ihres Wirkprofils in die Gruppe der Stimulanzien einordnen. Diese Substanzen erhöhen allesamt die Konzentration der Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin in den Zwischenräumen der Nervenzellen und bewirken damit hauptsächlich eine Steigerung der Wachheit (Vigilanz), der inneren Erregung (*engl. Arousal*) und der Motivation. Soweit wir jedoch heute wissen, üben diese Substanzen keinen spezifischen Effekt auf einzelne kognitive Fähigkeiten wie etwa Gedächtnis- oder höhere Planungsfunktionen aus. Eine Beteiligung des Neurotransmitters Dopamin am Arbeitsgedächtnis<sup>5</sup> wird jedoch seit langem diskutiert.<sup>6</sup> Die kognitiven Verbesserungen, die man mit Stimulanzien erreichen kann, lassen sich daher wahrscheinlich eher einer gesteigerten Vigilanz oder einer erhöhten Motivation zuschreiben. Somit sind Stimulanzien eher *Cognitive Enhancer* zweiter Ordnung, und aus Gründen der Klarheit müsste man sie eigentlich besser als *Vigilance-* oder *Motivation-Enhancer* bezeichnen.

### Die inverse U-Funktion

Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass eine Verbesserung der kognitiven Leistung nur bei den Personen zu beobachten ist, welche eine niedrige intellektuelle Basisleistung aufweisen. Bei Personen mit einer hohen intellektuellen Leistungsfähigkeit führen diese Stoffe hingegen oftmals zu verschlechterten kognitiven Testleistungen.<sup>7</sup> Dies deutet auf ein universelles Prinzip hin, welches verschiedenen Hirnfunktionen und Neurotransmittersystemen gemein ist: die inverse U-Funktion. Nach diesem Prinzip

ist eine Verbesserung nur möglich, solange wir noch nicht den optimalen Grad an Wachheit, Erregung oder einer Neurotransmitterkonzentration erreicht oder überschritten haben.<sup>8</sup> Ein bereits wacher Geist oder ein schon motiviertes Gehirn lässt sich daher kaum mehr durch eine weitere Steigerung der Wachheit oder der Motivation verbessern, im Gegenteil, eine zusätzliche Stimulation führt dann eher zu einer erhöhten Ablenkbarkeit und zu Konzentrationsschwierigkeiten. Da das gesunde und ausgeschlafene Gehirn normalerweise bereits das Optimum seiner Leistungsfähigkeit besitzt und die Selbstregulation (Homöostase) dieses Organs sehr sensibel ist, erscheint eine generelle Verbesserbarkeit des Intellektes für jeden und alle mehr als begrenzt zu sein. Vor diesem Hintergrund überrascht es kaum, dass Stimulanzien – und hier insbesondere Modafinil – vor allem dem durch Müdigkeit verursachten kognitiven Abbau entgegenwirken. Hier konnte gezeigt werden, dass Koffein – ein altbekannter und effektiver *Vigilance-Enhancer* mit tolerablem Nebenwirkungsprofil – ähnlich effektiv wie Modafinil war, um die durch Schlafentzug erzeugten kognitiven Beeinträchtigungen auszugleichen.<sup>9</sup> Kognitive Verbesserungen bei wohlausgeruhten Probanden liessen sich durch Stimulanzien hingegen selten oder gar nicht nachweisen.<sup>10</sup> Dass einige Personen dennoch das Gefühl haben, besonders Modafinil würde ihre geistige Leistungsfähigkeit auch im ausgeruhten Zustand steigern, könnte damit zusammenhängen, dass die eigene Leistungsfähigkeit unter Modafinil systematisch überschätzt wird.<sup>11</sup> Ein Effekt, den wir auch vom Kokain her kennen und der z.B. durch Koffein nicht erzeugt wird.<sup>12</sup>

### Arbeitsgedächtnis versus Langzeitgedächtnis

Mehrere Studien konnten zeigen, dass schon innerhalb einer Person eine verbesserte Leistung in einem kognitiven Funktionsbereich mit einer Verschlechterung in anderen Bereichen einhergehen kann. So werden wir, wenn wir z.B. das Arbeitsgedächtnis verbessern, dafür eine gleichzeitige Beeinträchtigung des Langzeitgedächtnisses in Kauf nehmen müssen – verbessern wir hingegen das Langzeitgedächtnis, werden wir voraussichtlich ein schlechteres Arbeitsgedächtnis bekommen. Eine gleichzeitige Ver-



besserung beider Domänen wird indessen wahrscheinlich kaum möglich sein.<sup>13</sup> Dasselbe gilt ebenso für die fokussierte vs. die flexible Aufmerksamkeit und wahrscheinlich viele weitere kognitive Funktionen. Diese Phänomene werden zusätzlich dadurch verkompliziert, dass die Substanzeffekte stark zwischen einzelnen Individuen variieren können – eine Substanz kann in Individuum A Domäne X verbessern und Domäne Y beeinträchtigen, aber in Individuum B Domäne X verschlechtern und Domäne Y in der Leistung erhöhen, wie es z.B. bereits für Methylphenidat gezeigt wurde.<sup>14</sup>

Aufgrund der unvorstellbaren Komplexität unseres Gehirns erscheint es wenig wahrscheinlich, dass wir den Zielkonflikt (*trade-off*) zwischen Verbesserung und Beeinträchtigung durch pharmakologische Einflüsse überwinden können.

### **Stimulanzien und Nebenwirkungen**

Neben den unerwünschten Effekten auf bestimmte Bereiche der Kognition zeigen die derzeit verfügbaren Substanzen eine ganze Reihe von weiteren psychiatrischen und somatischen Nebenwirkungen, die sie für die Anwendung bei gesunden Personen – nur zum Zwecke der Vigilanz- oder Motivationsverbesserung – als ungeeignet erscheinen lassen. So bergen beispielsweise alle Stimulanzien das Risiko einer Substanzabhängigkeit, welche durch deren spezifischen Wirkmechanismus am dopaminergen System und damit am Belohnungszentrum erklärt werden kann.<sup>15</sup> Neuere Untersuchungen haben indes bestätigt, dass selbst Modafinil das Dopaminsystem im Belohnungszentrum stimuliert, ein Umstand der in früheren Studien zunächst angezweifelt wurde.<sup>16,17</sup>

Zudem erzeugen Methylphenidat, Modafinil und Amphetamin sehr häufig (>10% der Fälle) Nervosität, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit und Kopfschmerzen. Hinzu kommt das, wenn auch seltene bis sehr seltene, Risiko für eine Reihe von schwerwiegenden Ereignissen. So können Methylphenidat und Amphetamin z.B. Psychosen, Wahnvorstellungen, Halluzinationen und depressive Verstimmungen bis hin zum Suizid hervorrufen. Modafinil kann ebenfalls Psychosen, Manien, Wahnvorstellungen, Halluzinationen und Suizidgedanken, schwere Hautreaktionen, inklusive Erythema multiforme und

Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und ein Hypersensitivitätssyndrom zur Folge haben. Allen Substanzen ist zudem gemein, dass sie ein falsches Gefühl des Wohlbefindens erzeugen können.<sup>18</sup> Zur Behandlung von Krankheitszuständen erscheinen diese Nebenwirkungen tolerabel, während sie bei Gesunden nicht akzeptiert werden sollten.

Man kann daher auf das alte pharmakologische Prinzip vertrauen, dass es keine Wirkung ohne Nebenwirkung gibt, was insbesondere für zentral wirkende Pharmaka gilt. Unser Gehirn ist so komplex und unsere Neurotransmittersysteme sind so ineinander verwoben, dass eine kleine Manipulation in einem System nahezu unvorhersehbare Effekte in anderen Teilsystemen und damit auch im Verhalten erzeugt.

## Alternative Ansätze des Cognitive Enhancements

### Antidementiva

Grosse Hoffnungen setzte man zunächst auf die als Antidementiva eingesetzten Acetylcholinesterasehemmer wie z.B. Donepezil, Rivastigmin und Galantamin. Diese zeigten jedoch selbst bei chronischer Einnahme nur sehr schwache positive Effekte auf das Langzeitgedächtnis bei jungen gesunden Personen,<sup>19</sup> während eine Studie auch über Verschlechterungen der Aufmerksamkeit, der Verarbeitungsgeschwindigkeit und des Arbeitsgedächtnisses berichtete.<sup>20</sup> Eine häufig zitierte Studie an Piloten, deren Leistungen im Flugsimulator durch die chronische Einnahme von Donepezil verbessert worden sein soll,<sup>21</sup> wurde unterdessen stark für ihr Design kritisiert, welches es schwierig macht, akute und chronische Effekte der Behandlung zu unterscheiden.<sup>22</sup> Da Nikotin ebenfalls als subtiler *Cognitive Enhancer* zumindest bei psychiatrischen Störungen wie der Schizophrenie diskutiert wird, werden derzeit diverse Substanzen, die an nikotinergen Acetylcholinrezeptoren ansetzen, zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit schizophrener Patienten getestet.<sup>23</sup> Neuere Untersuchungen zeigen hier interessante Effekte.<sup>24</sup> Ob diese Substanzen auch bei Gesunden z.B. die Aufmerksamkeitsleistung verbessern können, werden zukünftige Studien zeigen müssen.

## Ampakine

Ein weiterer pharmakologischer Ansatzpunkt ist das Glutamat-Neurotransmittersystem. Hier versprach man sich vor allem von den sogenannten Ampakinen (z.B. CX516 [Ampalex®] oder Farampator), welche mit dem glutamatergen AMPA-Rezeptor interagieren, eine positive Beeinflussung der Gedächtnisleistung. Tatsächlich zeigten Ampakine bei Gesunden moderate positive Effekte auf das Kurzzeitgedächtnis, während sich allerdings das Langzeitgedächtnis verschlechterte.<sup>25</sup> Auch NMDA-Rezeptoragonisten wie d-Cycloserin und Glycin zeigten bei Ratten und Rhesusaffen zunächst recht starke positive Gedächtniseffekte,<sup>26</sup> welche aber bei gesunden Menschen nicht repliziert werden konnten.<sup>27</sup> Eine jüngste Studie demonstrierte, dass es insbesondere zu einer besseren Konsolidierung des Angstgedächtnisses unter solchen Substanzen kommen könnte.<sup>28</sup> Dies wäre wohl allerdings ein eher unerwünschter Effekt, da wir gerade unangenehme und angstausslösende Ereignisse meistens lieber weniger gut behalten möchten.

## Second-Messenger

Eine der neuesten Wirkmechanismen, auf die man sich bei der Entwicklung von *Cognitive Enhancern* konzentriert, sind sogenannte Second-Messenger- oder CREB-Aktivatoren wie MEM1414 oder Rolipram. Diese Substanzen verändern das Ablesen bestimmter Gene und die Produktion spezifischer Zellproteine und können so die Ausbildung z.B. neuer Synapsen beeinflussen. Diese vermehrte Bildung von Synapsen kann nun mit dazu beitragen, dass Erinnerungen schneller und nachhaltiger gespeichert werden. Man fand auch zunächst beeindruckend starke Effekte auf die Bildung des Langzeitgedächtnisses bei Fruchtfliegen, Nacktschnecken und Nagern.<sup>29</sup> Beim Menschen ist die Anwendung jedoch fragwürdig, da hier auch starke negative Effekte zu erwarten sind (z.B. durch Verunmöglichung von Verdrängung etc.).<sup>30</sup>

## Zwischenfazit

Wie wir gesehen haben, verfügen wir derzeit über keine effektiven *Cognitive Enhancer*, die dieser Bezeichnung gerecht werden. Auch wenn es der-

zeit viele verschiedene Ansätze gibt, spezifisch wirkende Substanzen z.B. zur Verbesserung der Gedächtnisleistung zu entwickeln, so konnte bislang für keine dieser Substanzen ein nachhaltiger und nutzbarer Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit gesunder Personen überzeugend nachgewiesen werden.<sup>31</sup> Tatsächlich sind wir momentan nicht einmal in der Lage, schwere kognitive Funktionsstörungen, wie sie bei vielen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen auftreten, auszugleichen.<sup>32</sup> Aus oben genannten Gründen erscheint es daher insgesamt fragwürdig, dass wir in naher Zukunft Substanzen zur Verfügung haben werden, welche die kognitive Leistungsfähigkeit gesunder Menschen merklich und vorteilhaft beeinflussen können, ohne dabei schwerwiegende Nebenwirkungen hervorzurufen.

### Versuch einer Epidemiologie<sup>33</sup>

Es wird in den Medien immer wieder von einem epidemischen Missbrauch von *Cognitive Enhancern* wie Methylphenidat und Modafinil gesprochen. Tatsächlich hat sich zwar der Methylphenidatverbrauch in der Schweiz seit 1996 annähernd verzehnfacht,<sup>34</sup> doch lässt sich damit noch keine Aussage über das Ausmass und die Art des illegalen Missbrauchs dieses Medikamentes treffen. In Deutschland zeigten sich ein paar Jahre zuvor ähnliche Steigerungsraten im Methylphenidatverbrauch, welche sich aber vor allem durch ein geändertes Diagnose- und Verschreibungsverhalten der Ärzte erklären liessen.<sup>35</sup> Da die Verschreibung von Methylphenidat sowohl in der Schweiz als auch in Deutschland unter das jeweilige Betäubungsmittelrecht fällt, ist es nur schwer vorstellbar, dass die Mehrzahl der Ärzteschaft diese Präparate *off-label* verschreiben soll.

Die Untersuchung einer grossen deutschen Krankenkasse hat jüngst ergeben, dass weniger als 1% der Angestellten berichten, sie hätten mindestens einmal im Leben Stimulanzien gegen Müdigkeit (0,93%) oder zur besseren Konzentration (0,63%) während der Arbeit eingenommen.<sup>36</sup> In der Presse wurden diese Zahlen jedoch übertrieben. Hier wurde behauptet jeder Fünfte würde solche Substanzen zur kognitiven Leistungssteigerung konsumieren. Tatsächlich gaben 18,5% der 3'000 Befragten zwischen 20 und 50 Jahren an, sie würden eine Person *kennen*, die schon einmal Medikamente

zur geistigen Leistungssteigerung und ohne medizinische Indikation eingenommen hat. Wesentlich häufiger als leistungssteigernde Mittel wurden hingegen Substanzen gegen depressive Verstimmungen oder zur Beruhigung eingenommen.<sup>37</sup> Eine aktuelle Befragung von 1035 Schülern und 512 Studenten aus den Jahren 2009 und 2010 zeigte ein ähnliches Bild. Hier lag die Lebenszeitprävalenz für die Nutzung von Neuroenhancern, die als Medikamente zugelassene sind, bei gerade mal 1,3%, die Ein-Jahres-Prävalenz bei 0,3% und die Ein-Monatsprävalenz bei unter 0,1% (siehe Tabelle 1)<sup>38</sup>. Diese Zahlen stützen keine epidemische Verbreitung von *Cognitive Enhancern* zumindest in Deutschland.

Ausschließliche Nutzung als <b>Cognitive Enhancer</b>	Schüler (n=1035)	Studenten (n=512)	Gesamt (n=1547)
<b>Als Medikamente zugelassene Stimulanzien*</b>			
Lebenszeitprävalenz	1.55%	0.78%	1.29%
Ein-Jahres-Prävalenz	0.29%	0.20%	0.26%
Ein-Monats-Prävalenz	0.10%	0.00%	0.06%
<b>Illegale Stimulanzien**</b>			
Lebenszeitprävalenz	2.42%	2.93%	2.60%
Ein-Jahres-Prävalenz	0.97%	0.98%	0.97%
Ein-Monats-Prävalenz	0.29%	0.20%	0.26%

Tabelle 1: Befragung von 1035 Schülern und 512 Studenten der Medizin, Pharmazie und Wirtschaftswissenschaften in 2009/10 (Franke et al., 2011). \*Methylphenidat, Modafinil, Amphetamin (Adderall®), \*\*Kokain, MDMA, Amphetamin (Speed)

Auch der Missbrauch von Stimulanzien als *Cognitive Enhancer* wurde in den Medien wie auch in der ethischen Debatte häufig übertrieben dargestellt. Nach einer häufig zitierten Studie sollen 13% der High School Studenten

und bis zu 20% der College Studenten gelegentlich Methylphenidat eingenommen haben.<sup>39</sup> Eine etwas neuere Metaanalyse kommt jedoch zu dem Schluß, dass die Ein-Jahres-Prävalenz für die Einnahme eines Stimulans zur Leistungssteigerung bei 4% und die Lebenszeitprävalenz bei 7% liegt.<sup>40</sup> Der Missbrauch war am ausgeprägtesten bei weißen, männlichen College-Studenten, die schlechte Noten aufwiesen und in größeren urbanen Gegenden beheimatet waren.<sup>41</sup> Jugendliche, die Stimulanzien zur Leistungssteigerung einnahmen, konsumierten auch vermehrt andere Drogen, wie Alkohol, Ecstasy (MDMA), and Kokain.<sup>42</sup> Interessanterweise gaben mehr als 40% der Studenten an, dass sie Methylphenidat und Amphetamin nicht nur zur Leistungssteigerung einnahmen, sondern dass sie es ebenfalls zur Stimmungsaufhellung, zum «*high*»-werden oder zum Feiern einnahmen.<sup>43</sup> Der Konsum verschreibungspflichtiger Stimulanzien war im Alter zwischen 19 und 24 Jahren am höchsten und nahm mit steigendem Alter stark ab.<sup>44</sup> Schließlich scheint die Lebenszeitprävalenz des Methylphenidat-Konsums bei US-College-Studenten insgesamt eher zu sinken. Hier fiel die Zahl von 5,7% im Jahre 2002 auf 3,9% im Jahre 2006.<sup>45</sup>

Dass der missbräuchliche Konsum von Stimulanzien kein neues Phänomen ist, zeigt die Untersuchung von Rasmussen (2008).<sup>46</sup> Zwischen den 1940er und den 1960er Jahren wurden die damals noch freiverkäuflichen Amphetamine in Ländern wie den USA, Grossbritannien und Schweden von Millionen von Menschen konsumiert. Im Jahre 1969, kurz bevor die Abgabe von Amphetaminen behördlich kontrolliert und diese Substanzen als Betäubungsmittel eingestuft wurden, war die geschätzte Prävalenz für einen Stimulanzienmissbrauch in den USA vergleichbar ausgeprägt wie im Jahr 2002.<sup>47</sup> Obwohl in den 50er und 60er Jahren Amphetamine zumeist als milde Antidepressiva vertrieben wurden, bewarb man diese Substanzen bereits auch mit dem Argument, sie würden z.B. die «*mental alertness*» (geistige Wachheit) verbessern.<sup>48</sup> Dies zeugt davon, dass der Stimulanzienmissbrauch auch im Sinne eines *Cognitive Enhancement* keinesfalls ein neues Phänomen ist.

Ein weiteres Ergebnis vieler Untersuchungen ist das unterschiedliche Interesse an einer pharmakologischen Verbesserung der intellektuellen Leistungsfähigkeit. So scheinen beispielsweise Frauen eher Antidepressi-

va oder beruhigende Substanzen zu bevorzugen, um ihre allgemeine Leistungsfähigkeit zu erhalten, während es überwiegend Männer sind, welche zu leistungssteigernden Stimulanzien greifen, um die Arbeitsleistung zu erhöhen.<sup>49</sup> Neben einfachen Geschlechtsunterschieden dürfte auch die Persönlichkeit eines Individuums einen starken Einfluss auf sein Bedürfnis ausüben, sich selbst oder seine kognitive Leistung zu verbessern. Man würde vermuten, dass insbesondere narzisstische und leistungsorientierte Personen besonders anfällig für die indikationsferne Einnahme von *Cognitive Enhancern* sein sollten. Unglücklicherweise existiert meines Wissens bislang keine einzige Studie darüber, welche Persönlichkeitseigenschaften die Einnahme von vermeintlich intellektuell leistungsfördernden Substanzen bedingen. Festzuhalten bleibt jedenfalls, dass eher eine Minderheit der Bevölkerung anfällig dafür sein dürfte, *Cognitive Enhancer* auszuprobieren oder chronisch zu verwenden. Zudem wird es immer Personen geben, die vermehrt körperliche oder psychische Nebenwirkungen erleben oder eine Verschlechterung ihrer kognitiven Leistung unter diesen Substanzen erfahren, so dass sie von weiteren Einnahmen absehen werden. Eine epidemische Verbreitung solcher Substanzen erscheint daher eher unwahrscheinlich.

## **Zusammenfassung und Schlussfolgerungen**

Derzeit verfügbare *Cognitive Enhancer* erhöhen die kognitive Leistungsfähigkeit nur ungenügend. Einige Stimulanzien verbessern die Vigilanz, die Motivation und das Arbeitsgedächtnis, besitzen aber auch eine Reihe von unangenehmen Nebenwirkungen. Bislang sind jedoch keine wirksamen Substanzen z.B. zur Verbesserung des Langzeitgedächtnisses beim Menschen verfügbar. Auch ist die Gesamtwirkung auf die intellektuelle Leistungsfähigkeit der heute verwendeten Substanzen eher klein. Auch neu entwickelte wirksame Substanzen werden stets mit Nebenwirkungen behaftet sein, welche die Anwendung bei Gesunden immer fraglich erscheinen lassen werden. Hinzu kommt, dass die körperlichen und psychischen Langzeitnebenwirkungen der bislang zugelassenen Substanzen bei gesunden Personen nach wie vor wenig erforscht sind. Hier besteht ein dringender Forschungsbedarf, der sicher hohe ethische Hürden zu nehmen hat.

Des Weiteren scheint das gesunde menschliche Gehirn bereits weitgehend optimal austariert zu sein, wofür es wahrscheinlich evolutionsbiologische Gründe gibt. Pharmakologische Manipulationen an der empfindlichen Homöostase dieses Organs gehen meistens eher mit einer verschlechterten Leistungsfähigkeit einher. Zumindest muss für die Verbesserung einzelner kognitiver Funktionen oft eine Verschlechterung anderer kognitiver Domänen in Kauf genommen werden. Verschiedenen neuronalen Prinzipien zufolge (z.B. der inversen U-Funktion) lässt sich das gesunde Gehirn daher kaum in seiner Gesamtleistung verbessern.

Die Behauptung, der Gebrauch von *Cognitive Enhancern* sei bereits jetzt weit verbreitet, lässt sich momentan ebenfalls nicht empirisch bestätigen, da bislang offenbar nur wenige Personen regelmäßig diese Substanzen einnehmen, um ausschließlich ihre kognitive Leistungsfähigkeit zu erhöhen. Die als *Cognitive Enhancer* geltenden Stimulanzen werden hingegen häufig zusätzlich oder allein auch als Rauschmittel missbraucht. Zudem ist die Präferenz solcher Präparate geschlechts- und wahrscheinlich auch stark persönlichkeitspezifisch.

Cognitive Enhancement ist auch kein neues Phänomen. Der indikationsferne Gebrauch von Stimulanzen war bereits in den 40er bis 60er Jahren in den USA und in Teilen Europas weit verbreitet, auch ohne dass dies weitreichende Konsequenzen für die jeweiligen Gesellschaften gehabt hätte, wie es aktuell von einigen Bioethikern und Journalisten befürchtet wird. Aus diesen Gründen scheint auch den heftigen ethischen Debatten um das Cognitive Enhancement etwas Vorschnelles anzuhafte. Auch wenn man hier der Ansicht ist, dass die Ethik endlich einmal schneller sein könnte als die Technologie, die sie bewerten soll, so bleibt doch zu fragen, ob diese Technologie in absehbarer Zeit in der angenommenen Weise verfügbar sein wird.

Wir sollten unsere Anstrengungen daher eher darauf richten, Substanzen zu entwickeln, die die kognitive Leistungsfähigkeit bei denen verbessern, die im Rahmen psychischer und neurologischer Erkrankungen unter entsprechenden Beeinträchtigungen leiden, anstatt etwas verbessern zu wollen, was nur schwer zu verbessern sein wird: das gesunde Gehirn. *Cognitive Enhancement* ist daher möglich und wünschenswert – jedoch nur bei entsprechend beeinträchtigten Krankheitsgruppen.



**Nachbemerkung:**

Ich danke Katrin Preller und Lea Hulka für die kritischen Anmerkungen und hilfreichen Verbesserungsvorschläge zum Text. Der Autor wurde im Rahmen einer Förderprofessur vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützt (Förderung PP00P1-123516/1).

**Fußnotenverzeichnis:**

- 1 Der Autor verzichtet aus Gründen der besseren Lesbarkeit explizit auf das Suffix «-Innen». Die Verwendung männlicher Formen schließt aber selbstverständlich Frauen grundsätzlich mit ein.
- 2 Zur Übersicht siehe Stahl 2008.
- 3 Vgl. ebd.
- 4 Vgl. ebd.
- 5 Das Arbeitsgedächtnis, je nach Modellvorstellung auch Kurzzeitgedächtnis genannt, stellt eine Art Zwischenspeicher dar, in welchem Informationen vorübergehend gespeichert und bearbeitet werden können. Es ist von der Funktionsweise mit dem Arbeitsspeicher (RAM) in einem Computer vergleichbar.
- 6 Vgl. de Jongh et al. 2008.
- 7 Vgl. Mattay et al. 2000; Mattay et al. 2003 ; Mehta et al. 2000 ; Muller et al. 2004; Randall et al. 2005.
- 8 Vgl. Arnsten/Li 2005; Kahneman 1973; Mattay et al. 2003.
- 9 Vgl. Killgore et al. 2008; Wesensten et al. 2002.
- 10 Zur Übersicht siehe Kumar 2008.
- 11 Vgl. Baranski und Pigeau 1997.
- 12 Vgl. ebd.
- 13 Vgl. de Jongh et al. 2008.
- 14 Vgl. Clatworthy et al. 2009.
- 15 Vgl. Berridge 2007; Kollins et al. 2001.
- 16 Vgl. Volkow et al. 2009.
- 17 Ob Modafinil Abhängigkeiten erzeugen kann, ist derzeit umstritten, da in der Literatur noch keine Fälle beschrieben wurden. Allerdings hat es auch Jahrzehnte gedauert, bis man z.B. die Cannabisabhängigkeit akzeptiert hatte, so dass ein voreiliger Schluss, Modafinil würde nicht abhängig machen, vermieden werden sollte.
- 18 Vgl. [www.kompendium.ch](http://www.kompendium.ch); [www.drugs.com](http://www.drugs.com); [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com)
- 19 Vgl. Gron et al. 2005.
- 20 Vgl. Beglinger et al. 2005.
- 21 Vgl. Yesavage et al. 2002.

- 22 Vgl. de Jongh et al. 2008.
- 23 Vgl. Kumari/Postma 2005; Freedman et al. 2008.
- 24 Vgl. Freedman et al 2008.
- 25 Vgl. Lynch et al. 1997 ; Ingvar et al. 1997; Wezenberg et al. 2007.
- 26 Vgl. de Jongh et al. 2008.
- 27 Vgl. Otto et al. 2009.
- 28 Vgl. Kalisch et al. 2009.
- 29 Vgl. Josselyn/Nguyen 2005.
- 30 Vgl. Carlezon et al. 2005.
- 31 Vgl. de Jongh et al. 2008 ; Lanni et al. 2008.
- 32 Eine Ausnahme bildet vielleicht Methylphenidat bei der Behandlung von ADHS (Zur Übersicht siehe Pietrzak et al. 2006). Vgl. dazu Artikel von Fatke und Förstl in dieser Ausgabe.
- 33 Über die Verbreitung des Missbrauchs von Neuro-Enhancern an Schulen und Hochschulen wird an anderer Stelle dieser Ausgabe eingegangen (vgl. Hildt).
- 34 Vgl. [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)
- 35 Vgl. Schubert et al. 2001; vgl. auch Krämer in dieser Ausgabe.
- 36 Vgl. DAK 2009.
- 37 Vgl. ebd.
- 38 Vgl. Franke et al. 2011
- 39 Vgl. Kapner 2003.
- 40 Vgl. Sussman et al. 2006.
- 41 Vgl. McCabe et al. 2005.
- 42 Vgl. Sussman et al. 2006.
- 43 Vgl. ebd.; Teter et al. 2005.
- 44 Vgl. Johnston et al. 2005.
- 45 Vgl. Kapner 2008.
- 46 Vgl. Rasmussen 2008.
- 47 Vgl. ebd.
- 48 Vgl. ebd.
- 49 Vgl. z.B. DAK 2009.